

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N° 665

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques-Félix FERRARI

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né à PARIS, le 12 Septembre 1910.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU MÉCANISME D'ACTION DES
MÉDICAMENTS ANTISEPTIQUES

ET EN PARTICULIER DE

L'IODHYDRATE D'HEXAMÉTHYLÈNE
TÉTRAMINE ÉTHANOL

Président : M. TIFFENEAU, Professeur

MODERNE IMPRIMERIE

37, RUE GANDON, 37

PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°.....

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques-Félix FERRARI

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né à PARIS, le 12 Septembre 1910.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU MÉCANISME D'ACTION DES
MÉDICAMENTS ANTISEPTIQUES

ET EN PARTICULIER DE

L'IODHYDRATE D'HEXAMÉTHYLÈNE
TÉTRAMINE ÉTHANOL

Président : M. TIFFENEAU, Professeur

MODERNE IMPRIMERIE

37, RUE GANDON, 37

PARIS

Le doyen : M. TIFFENEAU

I. PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale.	MONDOR.
Anatomie pathologique.	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale.	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique.	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL.
Clinique propédeutique.	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose.	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.	MATHIEU.
Clinique de cardiologie.	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie.	CLOVIS VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.



II. AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE.	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY.	Pathologie médicale.
BÉNARD (HENRI).	Pathologie médicale.
BERNARD (ÉTIENNE).	Pathologie médicale.
BESANÇON (JUSTIN).	Hydrologie.
BOULIN.	Pathologie médicale.
BULLIARD.	Histologie.
CATHALA.	Pathologie médicale.
CHEVALLIER.	Pathologie médicale.
COSTE.	Pathologie médicale.
DOGNON.	Physique.
FEY.	Urologie.
FUNCK.	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD.	Parasitologie.
GASTINEL.	Bactériologie.
DE GAUDARD D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
GAYET.	Physiologie.
DE GENNES.	Pathologie médicale.
GIROUD.	Histologie.
HAGUENAU.	Pathologie médicale.
HALPHEN.	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN.	Anatomie pathologique.
JOANNON.	Hygiène.
LACOMME.	Obstétrique.
LANTUÉJOUL.	Obstétrique.
LAROCHE (GUY).	Pathologie médicale.
LAVIER.	Parasitologie.
LELONG.	Pathologie médicale.
LEMAIRE.	Pathologie expérimentale.
LEVEUF.	Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LÉVY.	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiâtrie.
MÉNÉGAUX.	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET.	Pathologie médicale.
MOREAU.	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN.	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIÈVRE.	Médecine légale.
PORTES.	Obstétrique.
RENARD.	Ophthalmologie.
RICHET.	Physiologie.
SÈNÈQUE.	Pathologie chirurgicale.
TURPIN.	Pathologie médicale.
VIGNES.	Obstétrique.
WILMOTH.	Pathologie chirurgicale.

III. AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET.	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.
GUENIOT.	Obstétrique.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.
LARDENNOIS.	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.	
ALAJOUANINE	Clinique médicale.
AUBERTIN	
BRULÉ	
CHABROL.	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR-VALLERY-RADOT.	Clinique obstétricale.
SÉZARY	
ÉCALLE	
METZGER	Clinique chirurgicale.
BASSET	
BROCQ	
CADENAT	
GATELLIER	
MOURE	
QUÉNU	
VELTER	

V. CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEILL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE, A MA MÈRE.

A MA FEMME.

A Monsieur le Professeur TIFFENEAU

Officier de la Légion d'Honneur,
Membre de l'Académie de Médecine,
Membre de l'Académie des Sciences,
Professeur de Pharmacologie à la Faculté,
Doyen de la Faculté de Médecine de Paris,

*qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.*

A Monsieur le Professeur HAZARD

Hommage de respectueuse gratitude.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX.

Stages Hospitaliers :

Monsieur le Docteur TREMOLIÈRES.

Externat :

Monsieur le Docteur GERNEZ;

Monsieur le Docteur Félix RAMOND;

Monsieur le Docteur GOUVERNEUR;

Monsieur le Docteur BERGERET;

Monsieur le Docteur TIXIER;

Monsieur le Professeur COUVELAIRE.

A mon ami, le Docteur Pierre ANGLADE.

*A Messieurs COMAR;
A Monsieur TUTIN;
A Monsieur le Docteur ROMAIN;
A Monsieur le Docteur VINCENT;*

Témoignage de toute ma reconnaissance.

INTRODUCTION

Depuis les temps les plus reculés où l'art de guérir se dégageait péniblement de la masse informe des connaissances jusqu'à l'époque voisine de 1850 où la médecine acquérait définitivement son droit de cité au milieu des sciences expérimentales, la pathologie et la thérapeutique reposèrent au cours des siècles sur des conceptions humorales, dont la variété le disputa à la fantaisie.

Ces conceptions humorales dénuées de tout fondement ne purent résister bien longtemps aux coups que lui assénèrent en l'espace de quelques années les défenseurs de la nouvelle pathologie, basée sur l'altération des cellules. C'est en France, insistons-y, que furent jetées pour la première fois, grâce à RASPAIL et DUTROCHET, les bases de la pathologie cellulaire, qui devait permettre à BICHAT, malgré la naïve défiance que ce dernier manifesta vis-à-vis du microscope, d'édifier les fondations de l'anatomie pathologique, et de détruire les derniers retranchements de l'humorisme pour le remplacer par un solidisme tout puissant.

L'avènement de la microbiologie, à la suite des travaux de PASTEUR, allait donner un regain de triomphe à la théorie nouvelle, et l'humorisme devait tomber dans l'oubli le plus total jusqu'à ces dernières années, malgré les tentatives de rénovation qui se dessinèrent dans la thèse d'agrégation de JACCOUD.

La thérapeutique suivit donc alors la même orientation, et eut dorénavant pour but de s'attaquer directement aux microbes, alors que le rôle du terrain, et par suite ses modifications thérapeutiques, étaient complètement négligées.

De nombreux produits antiseptiques furent étudiés, et à la suite de recherches innombrables, s'ouvrit l'ère triomphale de l'Asepsie. Mais, si la bataille contre les germes semblait être gagnée *in vitro*, il n'en était malheureusement

pas de même de celle engagée contre les microbes pathogènes installés au sein d'un organisme déjà infecté; on s'aperçut, en effet, que l'antiseptique pouvait ne pas agir dans un animal comme dans un tube à essai, et que son efficacité semblait être fonction de nombreux facteurs et en particulier de la vitesse de son élimination et surtout de sa fixation humorale et cellulaire; cette atteinte cellulaire pouvant d'ailleurs aller jusqu'à la nécrose et qui apparaissait en outre plus précocement que l'atteinte du microbe devenait redoutable et interdisait l'emploi de tels antiseptiques.

La chimiothérapie, basée sur la conception d'EHRlich, permit d'espérer une attaque directe du microbe, par certains groupements atomiques haptophores de l'antiseptique, n'ayant par contre aucune affinité pour les cellules de l'organisme. Mais, ces espoirs furent vite déçus, et de très nombreuses recherches montrèrent que les agents chimiothérapiques, loin d'avoir une préférence pour le microbe, s'attaquaient au contraire électivement à certaines cellules de l'organisme, à celles en particulier qui composent le système réticulo-endothélial.

De plus, certains agents chimiothérapiques dont l'efficacité n'était plus à démontrer, ne présentèrent aucune propriété bactéricide directe *in vitro* : les arsenicaux, les sels d'or, les sulfamidés azoïques, sont à ranger dans cette catégorie; n'est-ce pas dire que ces agents chimiques agissent en produisant dans l'organisme des modifications telles que la culture du microbe n'y soit plus possible. Loin d'être parasitropes, ils possèdent d'utiles affinités organotropes, modifiant le terrain afin de le rendre moins vulnérable aux assauts du microbe.

On revint ainsi par des voies thérapeutiques, à cette notion de terrain qui avait sombré pendant plus d'un demi-siècle; parallèlement d'ailleurs, la physiopathologie, grâce aux acquisitions relatives à la vaccinothérapie s'orientait elle aussi vers cette notion capitale de l'immunité cellulaire et humorale, qui constitue la clef de voûte de la médecine moderne.

PASTEUR lui-même, nous rapporte LUMIÈRE, dans « *Les horizons de la Médecine* », aurait dit, faisant allusion à la lutte qui l'avait opposé à CLAUDE BERNARD :

« BERNARD avait raison, le microbe n'est rien, le terrain est tout ». C'était là parole bien grave, car elle condamnait

brutalement la portée de son œuvre, mais c'était aussi parole de savant gardant jusqu'à la fin de sa vie suffisamment de sens critique pour ne pas être obnubilé par la valeur de ses propres recherches.

*
**

Le but que nous avons poursuivi dans ce travail est l'étude de l'exaltation des moyens de défense naturelle de l'organisme à la suite d'un traitement chimiothérapique, et en particulier à la suite d'un traitement par un agent anti-infectieux de création récente l'Iodhydrate d'Hexaméthylène tétramine éthanol (Iogol), mis aimablement à notre disposition par les Laboratoires CLIN-COMAR, que nous tenons à remercier ici.

*
**

Nous étudierons donc dans un premier chapitre les modes d'action probable de certains agents chimiothérapiques, et dans un deuxième chapitre les propriétés de l'Iodhydrate d'Hexaméthylène tétramine éthanol.

Modalités d'action des Antiseptiques.

Nous tenons à distinguer parmi les antiseptiques, afin qu'aucune confusion ne puisse être possible, ceux qui doivent réaliser l'antisepsie des canaux et des cavités et ceux dont le rôle est de stériliser les organismes infectés. Les modes d'action de ces deux corps antiseptiques sont totalement différents; si, en effet, les premiers peuvent agir directement sur des microbes libres dans une cavité ou dans un canal, exactement comme dans une expérience *in vitro*, il n'en est plus du tout de même de ceux qui sont introduits dans un organisme en vue de sa stérilisation.

STÉRILISATION DES CANAUX ET DES CAVITÉS.

C'est ainsi qu'on peut admettre l'action bactéricide directe du bleu de méthylène, employé dans la désinfection de la cavité bucco-pharyngée.

C'est cette même action que l'on peut invoquer dans l'antisepsie intestinale par le naphtol provenant de la décomposition du benzonaphtol dans l'intestin. Les antiseptiques urinaires, permanganate de potasse, oxycyanure de mercure, administrés localement sous la forme de grands lavages urétraux et vésicaux, ont aussi une action microbicide directe; mais précisons bien qu'ils n'exercent cette action que sur les microbes libres, et non pas sur ceux qui sont déjà fixés dans la muqueuse. C'est ainsi, par exemple, que malgré les apparences, le grand lavage au permanganate, luttant contre une urétrite blennorragique, n'agit pas directement sur les gonocoques infiltrés dans la muqueuse, mais provoque une réaction séreuse et un appel leucocytaire (BARBELLION); son action devient donc indirecte.

Cette même action antibactérienne directe peut être invoquée quand un antiseptique agit sur une plaie cutanée souillée par des germes microbiens. L'iode, l'eau oxygénée, exercent alors une action préventive, en évitant le développement de l'infection.

Tous les antiseptiques qui s'éliminent par les urines à des concentrations fortes, dues au pouvoir concentrateur du rein, stérilisent directement les urines. C'est ainsi que l'urotropine, s'éliminant très rapidement par les urines, et se dissociant en aldéhyde formique dans un milieu acide, joue un rôle bactéricide direct, sur la flore microbienne urinaire. Le mercurochrome, la gonacrine, exercent de semblables propriétés dans les mêmes conditions.

Cette antiseptie directe de la peau, des canaux et des cavités comporte toutefois un grave écueil, l'atteinte des cellules de revêtement; si, dans une infection superficielle de la peau, la nécrose cellulaire due à des doses trop fortes de produit ne présente que peu de gravité par suite de l'extrême facilité de réparation et de cicatrisation des cellules cutanées, il n'en va plus de même de la destruction des cellules épithéliales, urétrales par exemple : la nécrose cellulaire, difficilement réparable, devient alors un facteur favorable à la culture du microbe, et le traitement primitivement bienfaisant, devient alors des plus nocifs; combien d'urétrites traînantes ne sont en réalité que des urétrites chimiques entretenues maladroitement ?

STÉRILISATION DES ORGANISMES INFECTÉS.

La lutte contre l'infection atteignant des organismes internes après s'être généralisée à toute la masse sanguine, s'inspire de processus indirects. La lutte par les antiseptiques directs est en effets illusoire (LUMIÈRE, CARNOT). Et ceci pour deux raisons : 1°) ou bien c'est un produit qui n'est pas retenu par l'organisme et qui s'élimine très vite, et qui, de ce fait, se trouve être à une concentration inférieure à celle reconnue nécessaire pour avoir une action bactéricide *in vitro*. C'est ainsi, par exemple, que les colorants basiques s'éliminant très rapidement par les urines ne peuvent jouer un rôle anti-infectieux général; 2°) ou bien, et ceci constitue la raison majeure, le produit est fixé par les colloïdes sériques et cellulaires avant de pouvoir exercer un rôle quelconque sur le microbe.

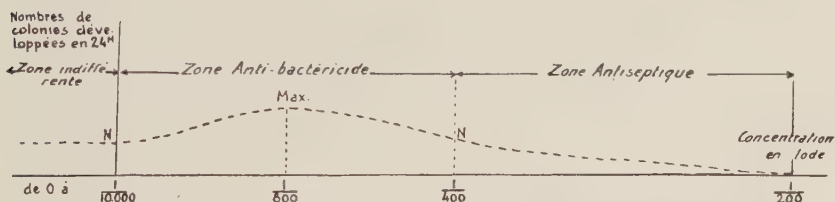
FIXATION SUR LES COLLOÏDES PROTÉIQUES DU SÉRUM.

ZUNZ a précisé *in vitro* l'action du sérum sanguin sur l'évolution d'une culture microbienne soumise à un antiseptique. C'est ainsi que l'étude de la concentration d'iode nécessaire pour stériliser en deux heures une goutte de culture fraîche en bouillon, de staphylocoques, dans 3 c.c. de liquide total, a donné les résultats suivants :

En l'absence de sérum, la stérilisation nécessite une concentration d'iode de 1/100.000, en présence de sérum, cette même stérilisation exige une dose 100 fois plus forte, soit 1/1.000.

D'autres auteurs ont déterminé l'action des antiseptiques sur le pouvoir bactéricide d'un sérum et ont démontré que celle-ci s'exerçait bien avant l'action directe de l'antiseptique sur le microbe. C'est ainsi qu' FLEMING a constaté qu'en faisant agir de l'iode à des doses progressivement croissantes sur un milieu de culture constitué par du sérum humain ensemencé par un germe microbien, le nombre des colonies développées au sein du milieu en 24 heures restait sensiblement le même jusqu'à une concentration de 1/10.000. La concentration en iode devenant plus forte, le nombre des colonies augmentait et parvenait à un maximum pour une concentration de 1/800. La concentration augmentant toujours, le nombre des colonies diminuait et se trouvait être le même à la concentration de 1/400 qu'à celle de 1/10.000; il s'abaissait ensuite en raison inverse de la concentration et devenait nul à 1/200.

Voici la courbe du nombre des colonies en fonction de la concentration, faisant bien ressortir trois zones différentes :



Une première zone, *indifférente*, allant jusqu'à 1/10.000; une deuxième zone, *antibactéricide*, de 1/10.000 à 1/400 avec un maximum pour 1/800; une troisième zone, *antiseptique*, à partir de 1/400.

Dans les mêmes conditions, le formol s'est montré anti-

bactéricide de la concentration de 1/25.000 à celle de 1/10.000.

Des auteurs américains ont déterminé de même l'action sur le sérum de certains agents chimiothérapiques exerçant un rôle bactéricide *in vitro*. C'est ainsi que le mercurochrome, la gonacrine, présentent eux aussi une zone antibactéricide, pour des concentrations déterminées.

FIXATION SUR LES COLLOÏDES CELLULAIRES.

Cette fixation cellulaire se fait principalement sur les leucocytes d'une part, sur les cellules du système réticulo-endothélial d'autre part.

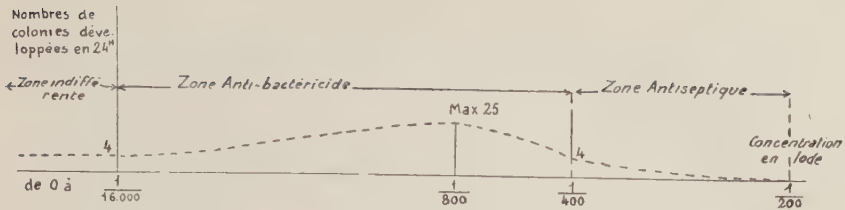
Sur les leucocytes :

On sait depuis longtemps que certains antiseptiques se fixent électivement sur le protoplasma leucocytaire et sont ainsi véhiculés dans tout l'organisme. Les sels de mercure, et surtout ceux de bismuth, rentrent dans cette catégorie. D'autres expériences plus précises sont venues confirmer cette fixation des antiseptiques sur les leucocytes.

FLEMING a montré, en effet, que les leucocytes étaient plus sensibles à l'action des antiseptiques que les microbes eux-mêmes. C'est ainsi que des doses d'iode régulièrement croissantes agissent sur un milieu de culture composé par du sérum sanguin additionné d'une émulsion de leucocytes fraîchement recueillis, etensemencé de pneumocoques, ne provoquaient aucune variation du nombre des colonies microbiennes développées en 24 heures, jusqu'à une concentration voisine de 1/16.000. La concentration devenant plus forte, le nombre des colonies augmentait et passait par un maximum pour la concentration de 1/800. A la dose de 1/400, il était redevenu le même que celui initialement trouvé au début de l'expérience. Il devenait nul pour une concentration de 1/200.

Il y a donc là encore une zone *antibactéricide*, précédant une zone *antiseptique*, montrant clairement la prédominance de l'action leucocytolytique sur l'action microbicide.

Voici la courbe obtenue par FLEMING :



Il est curieux de constater que les courbes de variation traduisant l'atteinte du sérum, et celle des leucocytes, passent toutes deux par un maxima à la même concentration : 1/800.

FIXATION SUR LES ÉLÉMENTS DU SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL.

Le système réticulo-endothélial au même titre qu'il fixe toutes les substances étrangères s'empare des antiseptiques injectés dans l'organisme, et ceci particulièrement au niveau des cellules réticulaires de la rate et du foie.

Cette action fixatrice immédiate ne permet pas à l'antiseptique de jouer un rôle bactéricide direct, mais nous montrerons plus loin que c'est grâce à elle, par contre, que l'antiseptique peut jouer en partie son rôle anti-infectieux.

Le mercurochrome, la gonacrine, certains dérivés de la quinoléine fixés électivement par le système réticulo-endothélial sont à ranger dans cette catégorie.

En résumé, les antiseptiques introduits dans l'organisme ne peuvent utiliser leur propriété bactéricide directe qu'ils présentent *in vitro*, et cela pour deux raisons :

1°) Ou bien leur élimination est trop rapide pour qu'ils aient le temps d'agir, et pour que leur concentration soit suffisamment forte;

2°) Ou bien ils sont fixés sur le sérum sanguin, sur les leucocytes, sur les cellules du système réticulo-endothélial, avant de pouvoir agir sur le microbe.

Ainsi, comme l'a dit le Professeur CARNOT, dans le rapport sur l'état actuel des Antiseptiques : « Il est paradoxal de vouloir rechercher des antiseptiques qui soient toxiques pour les cultures microbiennes et inoffensifs pour les cellules d'un organisme infecté, de telle sorte qu'ils tuent les premiers sans nuire aux réactions des seconds. »

Mais il est par contre très possible que ces mêmes antiseptiques puissent, à des doses non toxiques, exciter

les réactions de défense de l'organisme, et jouer un rôle anti-infectieux efficace. C'est ce que nous nous sommes attachés à démontrer dans le cas de l'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol.

Enfin, toute une série de corps chimiothérapiques qui ne présentent aucune action bactéricide *in vitro*, mais dont l'action anti-infectieuse n'est plus à démontrer (arsénicaux, sels d'or, sulfamidés azoïques), viennent fournir la preuve que la modification du terrain permet à elle seule la lutte contre le microbe.

ACTION INDIRECTE DES ANTISEPTIQUES.

Il faut donc nous demander maintenant en quoi consiste cette modification du terrain défavorable à la culture du microbe dans l'organisme.

L'étude clinique semble déjà orienter la question; de nombreux auteurs ont relevé, en effet, des signes de choc, à la suite d'injection d'agents chimiothérapiques, et ce choc, très comparable au choc protéinique, ou au choc colloïdal, semblerait avoir un effet très favorable sur la marche de l'infection. La fièvre tombe rapidement, le malade se sent mieux, une crise urinaire et sudorale marque le prélude de la guérison. Ce choc présente d'ailleurs des degrés divers, suivant les doses et suivant le malade. Il est parfois très léger, passe même inaperçu ou n'est indiqué que par de légers troubles vaso-moteurs, et une élévation thermique discrète. Il est souvent plus net avec un crochet thermique 3 à 4 heures après l'injection, suivi généralement d'une chute rapide de la température. Il s'accompagne de bouffées de chaleur, de maux de tête, de crises urinaires et sudorales. A un degré plus marqué, c'est le grand choc pouvant mettre la vie du malade en danger; le type en est le choc nitritoïde, après l'injection de novar.

La gonacrine, les sels de mercure, le Bi se fixeraient aux albumines du sérum, et formeraient des complexes colloïdaux qui, selon ZUNZ, produiraient un choc colloïdo-clasique.

L'arsenic trivalent donnerait un choc par le même mécanisme. C'est encore par un mécanisme analogue que YOUNG explique l'action du mercurochrome en injection intraveineuse; il se produirait, pour cet auteur, un choc hémoclasique comparable au choc protéinique.

Il ne nous semble pas du tout invraisemblable d'invoquer ces complexes colloïdo-sériques, dûs à l'action de ces agents chimiques sur le sérum. On connaît, en effet, la fragilité des albumines sériques, et surtout celle des globulines. On peut admettre que ces antiseptiques provoquent des floculations humorales et que celles-ci agissent à leur tour comme de véritables albumines étrangères.

Cette protéinothérapie indirecte, grâce à la production de ces floculats humoraux, produit-elle des phénomènes immédiats de contact sur les colloïdes bactériens et les fait-elle floculer à leur tour, comme cela se produit lorsque deux colloïdes de signe contraire se trouvent en présence ? Le mécanisme serait alors purement humoral ; ou bien ces complexes humoraux, constitués par l'agent chimique et les albumines sériques, vont-ils exercer une action secondaire sur les éléments de défense de l'organisme ? C'est ce qui semble ressortir de l'étude du système réticulo-endothélial.

On sait que le système réticulo-endothélial est excité à la suite d'une injection de métaux colloïdaux. Leur fixation sur les cellules est directement décelable histologiquement. L'augmentation de la monocytose et la déviation vers la gauche de la formule d'Arneth en seraient des conséquences. Ce processus irritatif thérapeutique, nous l'avons dit précédemment, ne fait que renforcer l'activité normale de défense du système réticulo-endothélial luttant contre une infection. Les agents chimiothérapeutiques paraissent agir aussi dans ce sens, ainsi que semble le prouver toute une série d'expérimentations.

C'est ainsi que les arsénobenzènes se fixent sur les éléments du système réticulo-endothélial, sur les histiocytes de la rate pour KRITCHEWSKI ; ils y sont sous la forme de complexe colloïdal pour BRUNELLI.

De même le thiosulfate d'or et de sodium provoque une excitation des éléments du système réticulo-endothélial. Des coupes histologiques ont démontré la fixation du médicament sur ces éléments. La constatation d'une forte monocytose sanguine est venue encore confirmer cette excitation du système réticulo-endothélial. Les colorants benzidiques jouent le même rôle dans l'organisme ; le bleu Tripan, le rouge Tripan, la Germanine se fixent sur les cellules du mésenchyme, et déclanchent leur prolifération et la mise en circulation de monocytes.

Pour conclure, il est donc très vraisemblable que la plupart des agents chimiothérapiques produisent des colloïdoclasies humorales et des excitations du système réticulo-colloïdal comparables à ceux que provoquent les injections de protéine étrangère.

Le choc clinique, qui ne serait pour LUMIÈRE que la traduction de l'excitation des fibres sympathiques endovasculaires par les floculats humoraux, ne serait qu'un épiphénomène et ne constituerait pas une condition nécessaire d'efficacité; la meilleure preuve en serait qu'on pourrait l'atténuer grâce à un sédatif nerveux sans que pour cela les avantages thérapeutiques en fussent supprimés. Il pourrait être par contre très grave, comme par exemple la crise nitritoïde au cours de l'injection de novar, d'autant plus qu'on ne peut en prévoir l'apparition, puisqu'il est fonction du terrain dont nous ignorons à peu près tout.

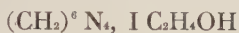
L'excitation et la prolifération des éléments du système réticulo-endothélial seraient au contraire des phénomènes nécessaires, sur lesquels se baserait le mode d'action du produit. Nous pensons que c'est dans ce sens que l'on doit poursuivre l'étude des agents chimiothérapiques. LERICHE et POLICARD enseignant cette notion des réactions dites de défense, ont considéré qu'on ne fait, en thérapeutique, que stimuler les fonctions physiologiques des tissus.

Dans le cas d'une thérapeutique anti-infectieuse efficace, il nous paraît donc plus juste de dire qu'on ne fait que stimuler les fonctions physiologiques du système réticulo-endothélial. L'étude du mécanisme d'action de l'Iodhydrate d'Hexaméthylène tétramine éthanol est venue confirmer dans une certaine mesure cette précédente assertion.

Etude de l'Iodhydrate d'Hexaméthylène tétramine éthanol.

AU POINT DE VUE CHIMIQUE.

C'est un corps bien défini, cristallisé, parfaitement stable, répondant à la formule :



de poids moléculaire 312.

Il renferme environ 41 0/0 d'Iode. Sa solubilité dans l'eau à 15 0/0 est environ de 10 0/0. Son point de fusion = 149°.

Préparation. — L'Iodhydrate d'Hexaméthylène tétramine éthanol est obtenu par l'action de l'Iodhydrine du glycol ($\text{CH}_2\text{I}-\text{CH}_2\text{OH}$) sur l'Hexaméthylène tétramine en solution aqueuse, alcoolique ou chloroformique. Cette préparation a été effectuée pour la première fois en 1915, par JACOB et HEIDELBERGER, dans les laboratoires de l'Institut Rockefeller; elle devait être confirmée plus tard en Allemagne par FRAENCKEL, et en France par DETRIE.

Propriétés. — La propriété la plus précieuse de l'Iodhydrate d'Hexaméthylène tétramine éthanol consiste en sa dissociation en aldéhyde formique, en solution aqueuse, se manifestant à 37° dans une zone de *pH* étendue de 1 à 9.

TOUSSAINT, DETRIE et VÉRAIN ont comparé la libération *in vitro* de l'aldéhyde formique à partir de l'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine et de l'hexaméthylène tétramine.

Le dosage du formol libéré a été fait par la méthode du Codex à l'eau d'aniline; il se produit un précipité blanc d'anhydro-formaldéhyde-aniline, dont on apprécie la densité optique au photomètre de Vernes avec l'écran rouge clair de Wratten. En se reportant à une courbe d'étalonnage, on en déduit la concentration du formol dans la solution.

Leurs conclusions furent les suivantes :

1°) Le pourcentage de formol dissocié diminue avec la concentration, d'abord rapidement, puis plus lentement, dans les deux cas;

2°) La solution d'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol, en milieu alcalin, a donné au bout d'une heure, à 37°, 1,5 0/0 de formol, alors que l'urotropine ne s'est pas dissociée. Dans l'ensemble, d'ailleurs, les dissociations de l'iodhydrate sont très supérieures à celles de l'urotropine;

3°) De plus, la zone des pH qui permet cette dissociation s'étend pour l'iodhydrate d'hexaméthylène éthanol de pH 1 à pH 9, tandis que, pour l'hexaméthylène tétramine, celle-ci est limitée aux pH inférieurs à 5;

4°) La formation de l'aldéhyde formique au sein de la solution d'iodhydrate, au contraire de celle d'urotropine, croît plus vite dans les solutions alcalines que dans les solutions acides : c'est-à-dire que dans les conditions habituelles de l'emploi du produit en thérapeutique, celui-ci trouvera au sein de l'organisme, le milieu le plus favorable à sa dissociation.

Etude de la toxicité.

TOXICITÉ.

Nous avons effectué des essais de toxicité sur des souris, l'administration du produit se faisant par voie intraveineuse. Les doses de produit ont été dissoutes dans 1 c.c. de sérum physiologique. L'iodhydrate dans ces conditions a été toléré à la dose de 0,50 par kgr., et est toxique à la dose de 1 gr. par kgr.

Dans les mêmes conditions, l'urotropine ne s'est pas montrée toxique à 5 gr. par kgr.

BOVET et DEMANCHE ont précisé, sur le lapin, les doses toxiques, par voie intraveineuse, de l'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol et de l'urotropine.

La toxicité générale serait aux environs d'un gramme pour l'iodhydrate.

Celle de l'urotropine oscillerait entre 5 et 10 gr. Ces doses toxiques sont d'ailleurs difficiles à apprécier d'une façon précise, car elles sont fonction de l'état éminemment variable du rein.

Toutefois, il est certain que la toxicité de l'iodhydrate d'urotropine par rapport à celle de l'urotropine simple, oscille entre 5 et 10 contre 1. Ceci n'est d'ailleurs pas étonnant, puisque la quantité d'aldéhyde formique dégagée par l'iodhydrate dans le sang est infiniment plus élevée que celle provenant de la dissociation de l'urotropine, à supposer même que celle-ci puisse se produire.

ACTION SUR LE REIN.

Les doses des deux produits susceptibles de déterminer une irritation rénale sont identiques chez le lapin, et se trouvent être aux environs de 1 gr. par kgr., par voie intraveineuse; à partir de ces doses apparaissent en effet les premiers signes de néphrite. On peut supposer que cette

égalité de toxicité vient de ce fait que la dissociation des deux produits s'effectue dans les deux cas dans le milieu urinaire, et que des quantités d'aldéhyde formique libérées comparables viennent provoquer les mêmes lésions.

Il est donc vraisemblable de supposer que, si l'iodhydrate doit son efficacité à l'aldéhyde formique, il lui doit aussi sa toxicité; si celle-ci est plus élevée que celle de l'urotropine, elle n'est toutefois pas très forte en comparaison de celle des autres agents chimiothérapiques. C'est ainsi que le chlorhydrate d'oxyquinoléine est toxique à la dose de 0,025 par kgr. par voie intraveineuse, que l'Iodo-ortho-oxyquinoléine sulfonate de sodium est mortel à la dose de 0,01 par kgr. par voie intraveineuse.

Etude de l'action anti-microbienne in-vitro.

Bien que nous nous soyons surtout attachés à l'étude du mécanisme d'action de l'Iodhydrate d'Hexaméthylène tétramine éthanol dans l'organisme, nous avons pensé qu'il était intéressant toutefois de signaler son pouvoir microbicide *in vitro*. Comme nous l'avons déjà dit plus haut, si cette action bactéricide directe ne semble pas être utilisable dans la lutte au sein d'un organisme infecté, elle devient par contre efficace dans la stérilisation des différents liquides organiques par lesquels le produit est éliminé (urines, bile, etc...).

Nous citerons tout d'abord les résultats obtenus par différents auteurs par les procédés classiques.

I. — EN MILIEU AQUEUX.

1°) BOURDIN a étudié le pouvoir microbicide en milieu aqueux de l'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol, comparé à celui de l'aldéhyde formique et de l'urotropine. Il conclut qu'après 48 heures de contact, il faut 0,01 d'aldéhyde et 0,09 d'iodhydrate pour détruire le colibacille. L'urotropine, quelle que soit la dose, ne s'est jamais montrée antiseptique dans ces conditions. Vis-à-vis du staphylocoque, l'iodhydrate semblerait encore plus actif. Il faut, en effet, après 48 heures de contact, 0,01 d'aldéhyde formique et 0,01 d'iodhydrate. L'urotropine, là encore, s'est montrée inefficace quelle que soit la dose.

2°) Le Professeur GAUCHER a étudié en milieu aqueux le pouvoir bactéricide comparé du chlorhydrate d'oxyquinoléine, du Iodo-ortho-oxyquinoléine sulfonate de sodium et de l'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol vis-à-vis du colibacille.

Il semblerait, d'après cette étude, que l'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol est deux fois plus antiseptique que le chlorhydrate d'oxyquinoléine.

3°) Le coefficient phénol de l'iodhydrate a été recherché; il est égal à 60.

4°) BOVET et DEMANCHE ont aussi étudié l'action antiseptique comparée de l'iodhydrate par rapport à celle de l'urotropine *in vitro*, en fonction du pH de la solution.

Les essais furent effectués sur le colibacille. Les germes étaient laissés 6 heures en contact avec la solution maintenue à 38°.

Les chiffres obtenus confirment absolument les déterminations de dissociations signalées plus haut.

Concentration de l'antiseptique :

1/100 1/800 1/1.000 1/5.000 1/10.000

Hexaméthylène Tétramine :

pH 5	—	—	—	—	+
	+	+	+	+	+
pH 8	+	+	+	+	+

Iodhydrate d'Hexaméthylène Tétramine Ethanol :

pH 5	—	—	+	+	+
pH 8	—	—	+	+	+

Nous en déduisons que l'urotropine n'est antiseptique qu'au-dessous du pH 5, alors que l'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol agit quel que soit le pH du milieu. Nous avons déjà précisé qu'il devait ce caractère à sa dissociation, en aldéhyde formique, quel que soit le pH.

Cet avantage est considérable au point de vue pratique. L'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol est, en effet, capable de stériliser des urines alcalines, alors que l'urotropine ne le peut pas.

II. — EN MILIEU URINAIRE.

1°) VÉRAIN a étudié le pouvoir bactéricide de l'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol en milieu urinaire. Les essais ont porté sur le colibacille.

Ses conclusions sont les suivantes : l'iodhydrate est beaucoup plus actif que l'urotropine. Alors que toutes les conditions restent les mêmes, l'urotropine n'arrive pas à stériliser les cultures de colibacille au bout de 10 heures.

Avec l'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol,

on a une stérilité parfaite au bout du même laps de temps, et ceci à tous les *pH*. On obtient même à *pH* optimum la stérilité complète au bout de 5 heures.

2°) Une technique plus fertile en conclusions pratiques consiste à étudier le pouvoir bactéricide que confère le produit aux urines, après avoir été introduit dans l'organisme. Cette technique d'essai des antiseptiques urinaires introduite en 1924 par V. LÉONARD, dans ses recherches sur l'hexylrésorcine, reste dans une certaine mesure à l'abri, à la fois des objections que soulève toute expérience *in vitro*, et des difficultés expérimentales excessives que présenterait une technique d'essai entièrement *in vivo*.

BOVET et DEMANCHE ont repris, à l'Institut Pasteur, la technique de LÉONARD pour l'étude de l'urotropine, et de certains dérivés, et en particulier de l'iodhydrate. Mais il est certain que cette expérience ne démontre que la valeur antiseptique urinaire du produit et ne permet en aucune façon de juger de son action dans l'organisme; éliminé par les voies urinaires, il s'y trouve en concentrations beaucoup plus fortes que dans le sang, et la dissociation en aldéhyde formique y est particulièrement poussée.

Dans une première série d'expériences, le produit a été injecté au lapin par voie intraveineuse à la dose de 1 gr. par kgr.

Leurs conclusions furent les suivantes : l'urotropine à une action bactéricide sur le staphylocoque pendant une heure un quart, sur le colibacille pendant une demi-heure. L'iodhydrate a une action bactéricide sur le staphylocoque pendant 7 heures et 5 heures sur le colibacille.

C'est donc là une preuve absolue de supériorité de ce dernier.

Dans une deuxième expérience, les produits sont administrés par voie buccale. Les doses introduites ont été calculées proportionnellement à la toxicité des produits étudiés. L'urotropine ne s'est jamais montrée antiseptique, alors que l'iodhydrate a exercé une action antiseptique pendant 6 heures sur le staphylocoque, et pendant 4 heures sur le colibacille.

A la suite de cette étude, nous pouvons donc conclure à la stérilisation rapide et sûre des urines par l'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol. De très nombreuses observations cliniques sont venues d'ailleurs confirmer les résultats de laboratoire.

Etude de l'action anti-microbienne directe dans le sang à l'aide d'une méthode mixte in-vivo et in-vitro.

III. — EN MILIEU SANGUIN.

Nous avons recherché l'action anti-microbienne de l'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol sur le staphylocoque en milieu sanguin.

Il nous a paru intéressant, en effet, de l'étudier dans le milieu dans lequel le produit avait l'occasion d'agir, quand il devait lutter dans un organisme infecté. Or, le sang, nous l'avons dit, est un milieu défavorable à l'activité antiseptique d'un produit; nous avons montré précédemment qu'il fixe le produit grâce à son sérum et à ses leucocytes, et qu'il l'empêche d'agir sur les microbes; c'était donc là un criterium normal mais sévère de son pouvoir antiseptique. Mais nous pouvions prévoir en outre, à la suite de l'étude déjà faite des différents agents chimiothérapiques, que le produit injecté à un animal devait aussi se fixer très rapidement sur certaines cellules de l'organisme, et en particulier sur les cellules du système réticulo-endothélial. Nous avons donc pensé qu'étudier simplement le pouvoir bactéricide dans le sang était insuffisant et qu'il valait mieux étudier le pouvoir bactéricide du sang après injection du produit dans l'organisme. Nous nous plaçons alors dans les conditions d'utilisation pratique du produit, puisque nous faisons intervenir les facteurs d'élimination et de fixation dont le rôle est si important.

Nous avons donc pratiqué sur le lapin des injections intraveineuses, et nous avons recueilli après un temps déterminé, une certaine quantité de sang dont nous avons étudié *in vitro* les propriétés antigénétiques et antibiotiques.

Nous avons réalisé la même expérience, d'une part avec du sang d'un animal ayant reçu une injection d'urotropine; d'autre part avec du sang d'un animal témoin n'ayant reçu aucun produit antiseptique.

Protocole opératoire :

1°) Injection dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin de 10 c.c. d'une solution d'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol, à la dose de 0,50 par kgr. d'animal;

2°) Ponctions veineuses répétées : après 1', 5', 15', 20'. On recueille chaque fois 10 c.c. de sang que l'on verse dans un tube à essai contenant 0,5 d'une solution stérilisée de citrate de soude à 2 0/0;

3°) On verse alors dans chacun de ces tubes 2 gouttes de culture virulente de 24 heures de staphylocoques;

4°) On place les tubes à l'étuve à 37°, et on fait successivement des prélèvements de 5 gouttes de chacun d'eux, au bout d'une heure, 2 heures, 3 heures, 24 heures.

5°) On ensemence ces 5 gouttes de sang sur bouillon ordinaire;

6°) On lit le résultat de la culture au bout de 24 heures et 48 heures.

Le tableau suivant résume nos résultats :

PRODUIT INJECTÉ.	TEMPS séparant le moment de l'injection de celui de la prise de sang.	DURÉE D'ACTION in vitro du sang sur deux gouttes de culture de sta- phylocoques.	ENSEMENCEMENT de cinq gouttes du mélange sérum-cul- ture.	
			Lecture au bout de	
—	—	—	24 h.	48 h.
			Tube II	Tube III
Iodhydrate d'Hexaméthylène Tétramine Éthanol : I.V. 0,50 par kgr. de lapin.	1'	Tube I		
		1 heure	+	
		2 heures	+	
		3 heures	+	
		24 heures (Sérum clair). *	stérile	stérile
	5'	1 heure	+	
		2 heures	+	
		3 heures	+	
		24 heures (Sérum trouble).	+	+
	10'	1 heure	+	
		2 heures	+	
		3 heures	+	
		24 heures (Sérum trouble).	+	+
	15'	1 heure	+	
		3 heures	+	
		24 heures (Sérum trouble).	+	
	20'	2 heures	+	
		18 heures	+	
		24 heures	+	
		48 heures (Sérum trouble).	+	

I. — Nous constatons, d'après le tableau précédent, qu'une minute après l'injection intraveineuse d'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol, il y a encore suffisamment de produit dans le sang pour que celui-ci manifeste un pouvoir antimicrobien *in vitro* : pouvoir antigénétique, puisque le sérum contenu dans le tube I reste clair, et pouvoir antibiotique, puisque la subculture est négative. Mais cette subculture ne devient négative qu'après un contact prolongé (de 24 heures environ) du produit avec la culture virulente de staphylocoque.

II. — Par contre, 5' après l'injection intraveineuse du produit, le sang n'a plus aucun pouvoir antibiotique, il ne présente même plus de pouvoir antigénétique, puisque le sérum du tube I se trouble au bout de 24 heures, et que l'examen microscopique révèle une quantité considérable de microbes.

III. — En comparant les deux résultats précédents, que nous avons pu obtenir grâce à cette méthode mixte, nous voyons *d'une part*, que le sang, sitôt après l'injection intraveineuse, chargé par conséquent de la dose maximum de produit, ne peut stériliser deux gouttes de culture qu'après un contact de 24 heures; *d'autre part*, qu'au bout de 5' il n'y a plus assez de produit pour obtenir la stérilité dans les mêmes conditions.

C'est donc dire :

- 1°) que le produit est très rapidement fixé;
- 2°) que le produit n'a pas le temps d'agir efficacement sur les microbes avant d'être fixé;
- 3°) ceci, malgré des doses très élevées, 25 fois plus fortes environ que celle employée en thérapeutique humaine, par voie intraveineuse.

Nous en concluons donc que l'Iodhydrate d'Hexaméthylène Tétramine Ethanol ne peut jouer dans le sang circulant, après injection intraveineuse, aucun rôle bactéricide direct.

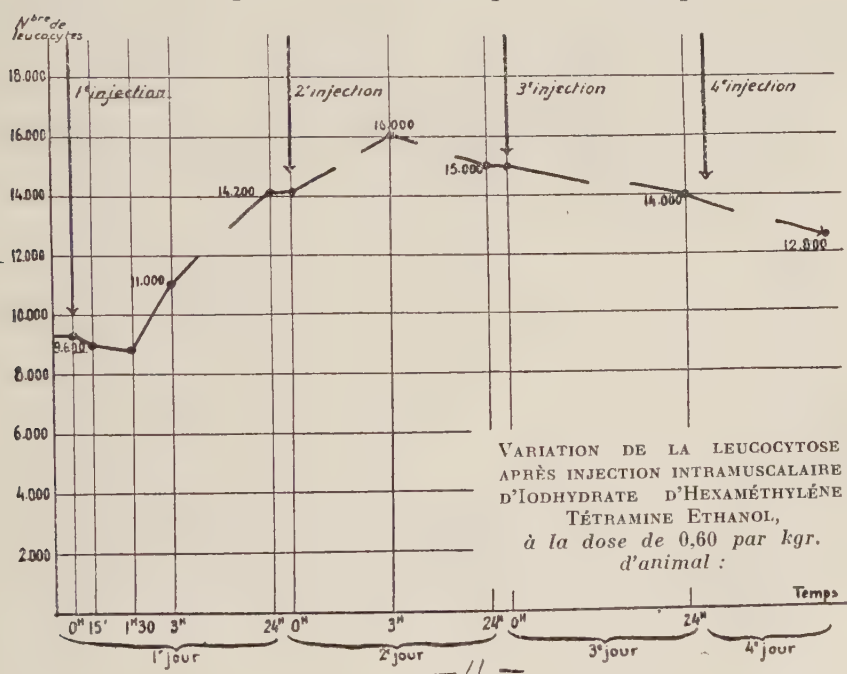
Etude de l'action du produit sur la formule sanguine d'un organisme sain.

I. — PAR VOIE INTRAMUSCULAIRE

Nous n'avons jamais obtenu de réactions cliniques après l'injection intramusculaire de doses allant jusqu'à 1 gr. par kgr. d'animal.

ETUDE HÉMATOLOGIQUE.

Leucocytose. — Nous avons étudié les variations de la leucocytose et de la formule blanche après injection d'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol par voie intramusculaire à la dose de 0,60 par kgr. d'animal. Nous avons répété l'expérience trois jours de suite, et nous avons chaque fois pratiqué nos examens, avant l'injection, 15 minutes après, 1 h. 30 après, 3 heures après, et enfin 24 heures après, sauf en ce qui concerne la troisième injection, dont nous n'avons pu étudier l'action que 24 heures plus tard.



VARIATION DE LA LEUCOCYTOSE APRÈS INJECTION INTRAMUSCULAIRE
à raison de 0.60 par kgr. d'animal :
D'IODHYDRATE D'HEXAMÉTHYLÈNE TÉTRAMINE ETHANOL :

	AVANT	15' APRÈS	1 h. 30 APRÈS	2 h. APRÈS	24 h. APRÈS
la 1 ^{re} injection..	9.500	9.300	9.000	11.000	14.200
la 2 ^e injection..	14.200			16.000	15.000
la 3 ^e injection..	15.000				14.000

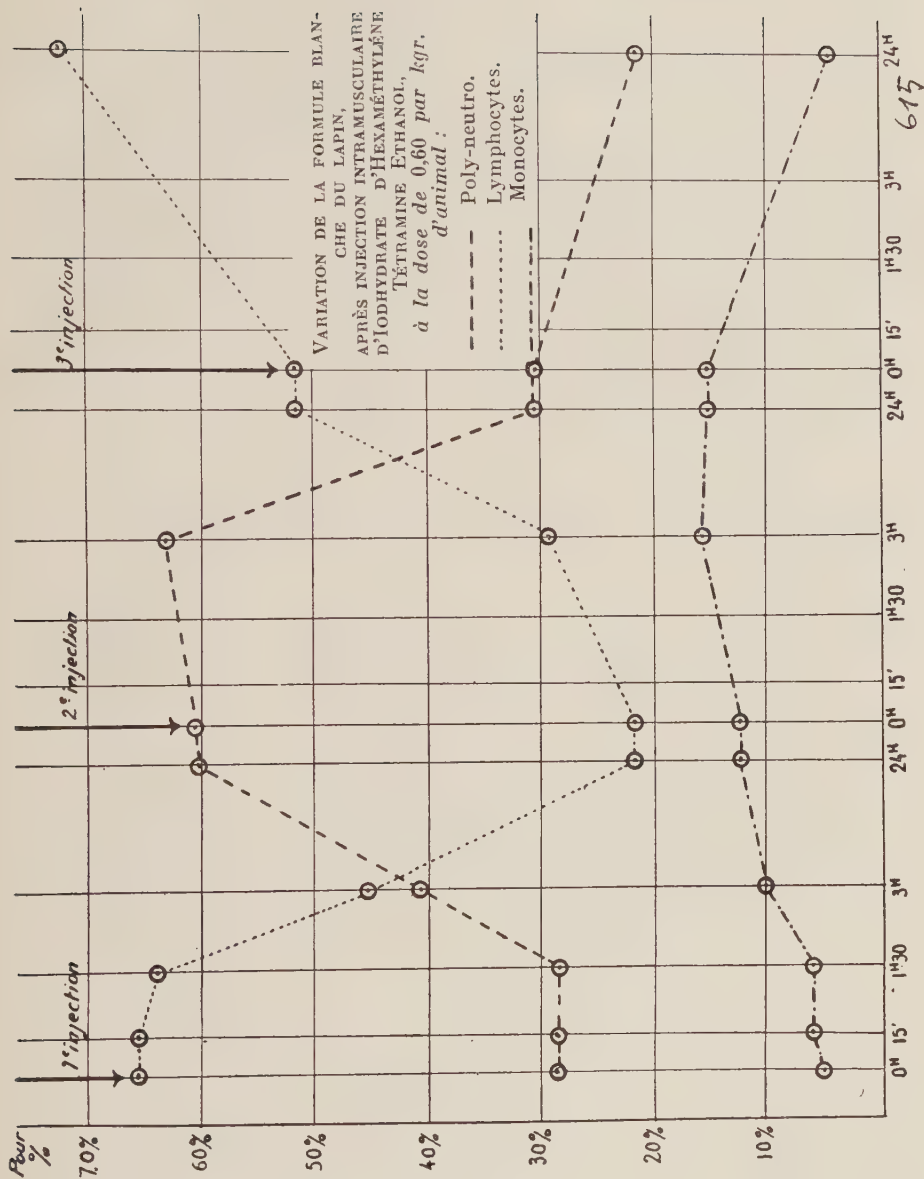
Nous voyons donc qu'on ne note pas de modifications 1 h. 30 après la première injection. L'élévation de la leucocytose commence seulement à se manifester au bout de 3 heures; elle s'accroît encore 24 heures après. L'hyperleucocytose passe par un maximum 3 heures après la deuxième injection; elle semble s'abaisser progressivement après la troisième injection intramusculaire.

Formule blanche. — Nous donnerons aussi sous forme de tableaux les variations de la formule blanche obtenues dans les mêmes conditions.

VARIATION DE LA FORMULE BLANCHE DU LAPIN, APRÈS INJECTION INTRAMUSCULAIRE
D'IODHYDRATE D'HEXAMÉTHYLÈNE TÉTRAMINE ETHANOL, à raison de 0,60 par kgr. d'animal,

	AVANT	15' APRÈS	1 h. 30 APRÈS	3 h. APRÈS	24 h. APRÈS
1 ^{re} injection..	Poly N 28 0/0	Poly N 28 0/0	Poly N 28 0/0	Noly N 41 0/0	Poly N 60 0/0
	Poly E 1 0/0	Poly E 0 0/0	Poly E 0 0/0	Poly E 1 0/0	Poly E 4 0/0
	Poly B 2 0/0	Poly B 2 0/0	Poly B 3 0/0	Poly B 2 0/0	Poly B 1 0/0
	Lympho 65 0/0	Lympho 63 0/0	Limpho 64 0/0	Lympho 46 0/0	Lympho 23 0/0
	Mono 4 0/0	Mono 5 0/0	Mono 5 0/0	Mono 10 0/0	Mono 12 0/0
2 ^e injection..	Poly N 60 0/0			Poly N 62 0/0	Poly N 30 0/0
	Poly E 4 0/0			Poly E 0 0/0	Poly E 1 0/0
	Poly B 1 0/0			Poly B 3 0/0	Poly B 4 0/0
	Lympho 23 0/0			Lympho 31 0/0	Lympho 52 0/0
	Mono 12 0/0			Mono 14 0/0	Mono 13 0/0
3 ^e injection..	Poly N 30 0/0				Poly N 20 0/0
	Poly E 1 0/0				Poly E 1 0/0
	Poly B 4 0/0				Poly B 2 0/0
	Lympho 52 0/0				Lympho 72 0/0
	Mono 13 0/0				Mono 5 0/0

Nous notons donc une polynucléose associée à une légère monocytose 3 heures après la première injection. La polynucléose neutrophile passe par un maximum 3 heures après la deuxième injection. Elle baisse ensuite en faveur d'une lymphocytose, qui s'installe définitivement après la troisième injection.



II. — PAR VOIE INTRA VEINEUSE

1°) *Chez la souris*, après injection intraveineuse de produit, à la dose de 0 gr. 50 par kgr., nous avons noté dans la moitié des cas environ, au bout de 3 à 5 minutes, du prurit, des tremblements, des troubles de l'équilibre, parfois même de véritables mouvements convulsifs, de la parésie du train postérieur, tous phénomènes durant environ un quart d'heure, après lesquels le retour à la normale est complet.

A ces doses, nous n'avons eu qu'une mort brutale, alors même que nous n'avions pas terminé l'injection.

2°) *Chez le lapin*, après injection intraveineuse du produit, à la dose de 0 gr. 50 par kgr., dans la veine marginale de l'oreille, les manifestations cliniques furent beaucoup plus discrètes.

a) Sur une cinquantaine d'injections, nous n'avons noté, dans la plupart des cas, qu'une accélération de la respiration, s'accompagnant parfois de l'émission d'urines et de matières;

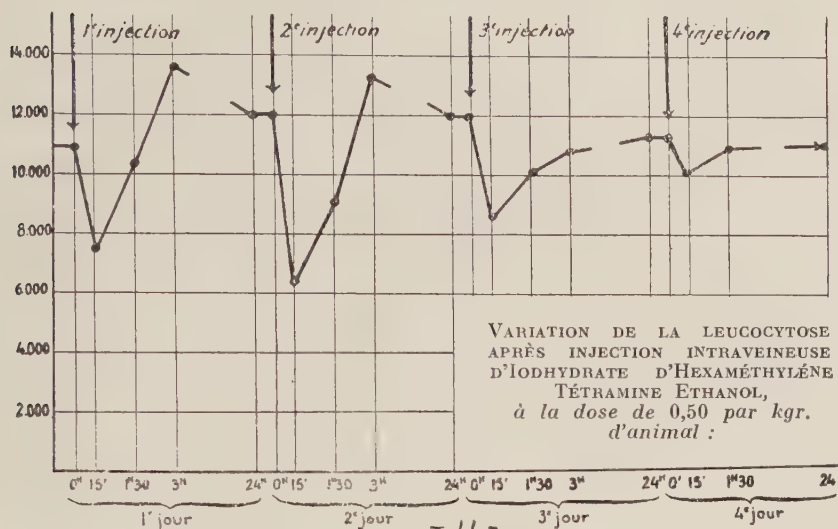
b) Dans d'autres cas, nous avons constaté des troubles de l'équilibre, des mouvements convulsifs, une légère parésie du train postérieur, tous phénomènes ayant duré très peu de temps; il est à remarquer d'ailleurs que ces phénomènes se sont produits au cours des premières injections et qu'ils ne se sont pas répétés à la suite d'injections ultérieures. Nous n'avons jamais noté de cas de mort immédiate à la suite de ces réactions.

ETUDE HÉMATOLOGIQUE.

Leucocytose. — Nous avons étudié les variations de la leucocytose et de la formule blanche, après injection d'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol, par voie intraveineuse, à la dose de 0 gr. 50 par kgr. d'animal.

Nous avons répété l'expérience 4 jours de suite, et nous

avons pratiqué nos examens avant l'injection, 15', 1 h. 30, 3 heures et 24 heures après.



VARIATION DE LA LEUCOCYTOSE APRÈS INJECTION INTRAVEINEUSE D'IODHYDRATE D'HEXAMÉTHYLÈNE TÉTRAMINE ÉTHANOL, à la dose de 0,50 par kgr. d'animal :

	AVANT	15' APRÈS	1 h. 30 APRÈS	3 h. APRÈS	24 h. APRÈS
1 ^{re} injection....	11.400	7.500	10.400	13.500	12.000
2 ^e injection....	12.000	6.600	9.000	13.000	12.000
3 ^e injection....	12.000	8.600	10.200	11.000	11.500
4 ^e injection....	11.500	10.300	11.000	11.000	11.000

Nous notons donc sitôt après les trois premières injections intraveineuses, une leucopénie brutale, de courte durée, suivie d'une légère leucocytose, avec retour à la normale au bout de 24 heures. La leucopénie et l'hyperleucocytose ne se produisent plus après la quatrième injection.

Formule blanche. — Les variations de la formule blanche obtenues dans les mêmes conditions figurent dans le tableau ci-dessous :

VARIATION DE LA FORMULE BLANCHE DU LAPIN, APRÈS INJECTION INTRAVEINEUSE
D'IODHYDRATE D'HEXAMÉTHYLÈNE TÉTRAMINE ETHANOL, à la dose de 0,50 par kgr. d'animal :

	AVANT	15' APRÈS	1 h. 30 APRÈS	3 h. APRÈS	24 h. APRÈS
1 ^{re} injection.	Poly N 28 0/0	Poly N 14 0/0	Poly N 45 0/0	Poly N 50 0/0	Poly N 30 0/0
	Poly E 1 0/0	Poly E 1 0/0	Poly E 2 0/0	Poly E 0 0/0	Poly E 1 0/0
	Poly B 2 0/0	Poly B 4 0/0	Poly B 1 0/0	Poly B 2 0/0	Poly B 4 0/0
	Lympho 65 0/0	Lympho 66 0/0	Lympho 42 0/0	Lympho 34 0/0	Lympho 60 0/0
	Mono 4 0/0	Mono 10 0/0	Mono 9 0/0	Mono 14 0/0	Mono 5 0/0
2 ^e injection.	Poly N 30 0/0	Poly N 12 0/0	Poly N 48 0/0	Poly N 25 0/0	Poly N 5 0/0
	Poly E 1 0/0	Poly E 2 0/0	Poly E 0 0/0	Poly E 0 0/0	Poly E 1 0/0
	Poly B 4 0/0	Poly B 2 0/0	Poly B 2 0/0	Poly B 1 0/0	Poly B 0 0/0
	Lympho 60 0/0	Lympho 66 0/0	Lympho 45 0/0	Lympho 70 0/0	Lympho 90 0/0
	Mono 5 0/0	Mono 18 0/0	Mono 5 0/0	Mono 4 0/0	Mono 4 0/0
3 ^e injection.	Poly N 5 0/0	Poly N 8 0/0	Poly N 28 0/0	Poly N 25 0/0	Poly N 14 0/0
	Poly E 1 0/0	Poly E 1 0/0	Poly E 0 0/0	Poly E 0 0/0	Poly E 1 0/0
	Poly B 0 0/0	Poly B 0 0/0	Poly B 0 0/0	Poly B 1 0/0	Poly B 2 0/0
	Lympho 90 0/0	Lympho 81 0/0	Lympho 68 0/0	Lympho 70 0/0	Lympho 81 0/0
	Mono 4 0/0	Mono 10 0/0	Mono 4 0/0	Mono 4 0/0	Mono 2 0/0
4 ^e injection.	Poly N 14 0/0	Poly N 14 0/0	Poly N 13 0/0		Poly N 15 0/0
	Poly E 1 0/0	Poly E 1 0/0	Poly E 1 0/0		Poly E 1 0/0
	Poly B 2 0/0	Poly B 1 0/0	Poly B 1 0/0		Poly B 1 0/0
	Lympho 81 0/0	Lympho 85 0/0	Lympho 84 0/0		Lympho 82 0/0
	Mono 2 0/0	Mono 3 0/0	Mono 2 0/0		Mono 2 0/0

Pour plus de clarté, nous avons résumé ces résultats sous forme de courbe, en précisant bien que l'échelle des taux n'a pu être observée.

Nous notons donc :

I. — Après la première injection :

1°) Une chute des polynucléaires neutrophiles de courte durée, suivie bientôt d'une augmentation de ceux-ci à un taux supérieur à la normale. Ils ne s'y maintiennent pas et leur nombre redevient normal au bout de 24 heures.

2°) Les monocytes semblent, eux aussi, subir une légère recrudescence.

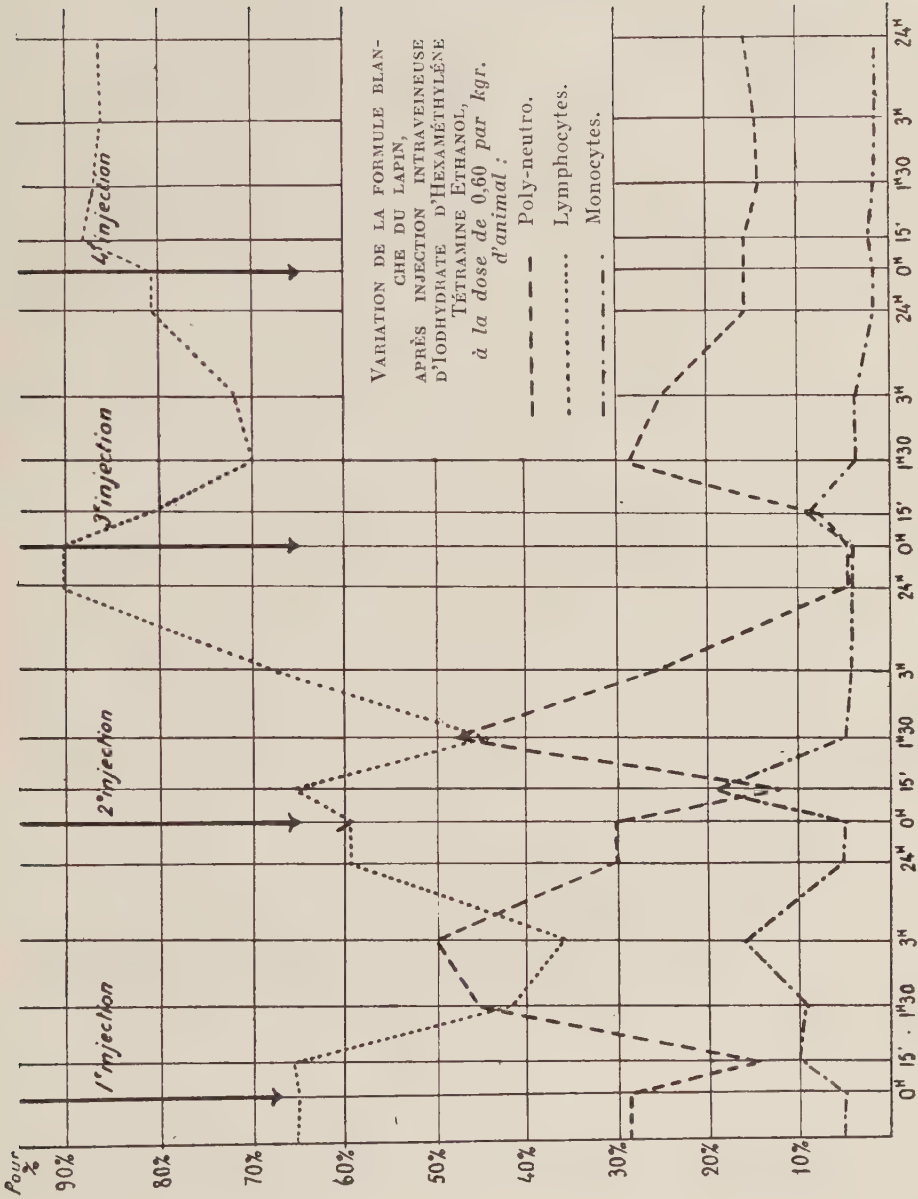
3°) Le taux des lymphocytes baisse rapidement pour redevenir normal au bout de 24 heures.

II. — Après la deuxième injection :

1°) Même baisse initiale des polynucléaires neutrophiles, suivie d'une même recrudescence; mais au bout de 24 heures, le taux est très inférieur à la normale.

2°) Les monocytes augmentent aussi, mais s'abaissent rapidement.

3°) Les lymphocytes commencent à baisser.



Ces données hématologiques permettent de supposer que les deux premières injections d'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol, ont déterminé des phénomènes de choc.

Nous avons d'ailleurs constaté parallèlement à ces faits, une hypercoagulabilité sanguine, 30' environ après l'injection du produit.

Les résultats de la deuxième injection sont toutefois différents de ceux de la première, en ce sens que 24 heures après, le taux des polynucléaires est très abaissé et que, par contre, le taux des lymphocytes est très supérieur à la normale : 90 0/0.

III. — *Après la troisième injection :*

Il n'y a pas de baisse des polynucléaires, au bout de 15' il y a toutefois une augmentation du nombre de ceux-ci au bout de 1 h. 30; mais au bout de 24 heures, leur taux s'abaisse à 14 0/0, alors que leur taux normal est de 30 0/0.

On note encore le curieux clocher des monocytes.

Mais le phénomène le plus important à ce stade, est l'ascension de la courbe des lymphocytes, qui reste aux environs de 80 0/0, au bout de 24 heures.

En résumé, après la troisième injection, le choc est beaucoup moins net. La lymphocytose est, par contre, le fait prépondérant. Il y a tout lieu de supposer que ce deuxième phénomène est dû à l'iode; l'iode, en effet, comme l'a montré Mlle LACHERET, provoque une réaction lymphocytaire tardive.

Les résultats de la *quatrième injection* confirment bien la permanence de la lymphocytose.

Cette dernière injection n'entraîne qu'une chute insignifiante du nombre des globules blancs. Il n'y a, d'autre part, aucune modification de la coagulation sanguine.

Au bout de 24 heures, les éléments semblent donc s'être stabilisés. Les polynucléaires sont à 15 0/0, les lymphocytes à 85 0/0.

CONCLUSION DE L'ÉTUDE HÉMATOLOGIQUE.

I. — Les injections intramusculaires d'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol, répétées trois jours de suite provoquent :

1°) La première, une hyperleucocytose avec polynucléose et monocytose;

2°) La deuxième, une baisse des polynucléaires et des monocytes;

3°) La troisième, une lymphocytose.

II. — Les injections intraveineuses d'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol répétées, provoquent :

1°) Les deux premières :

a) Sitôt après l'injection : une leucopénie et une baisse des polynucléaires;

b) 3 heures après : une hyperleucocytose avec polynucléose et monocytose;

c) 24 heures après : un retour à la normale de tous ces chiffres.

2°) La troisième, une baisse des polynucléaires et des monocytes.

3°) La quatrième, une lymphocytose.

Ainsi donc, dans l'ensemble, seules la leucopénie et la baisse des polynucléaires, distinguent les résultats obtenus par voie intraveineuse de ceux obtenus par voie intramusculaire.

Nous pensons qu'il s'agit là d'un choc colloïdoclasique très comparable à ceux qui se produisent après l'injection de mercurochrome, de gonacrine et d'arsénobenzène. En dehors de ces phénomènes de choc, d'ailleurs légers, il semble bien que le produit ait dans un premier stade, une répercussion sur les centres formateurs de polynucléaires et sur les cellules réticulo-endothéliales, ainsi qu'en témoigne l'apparition d'une recrudescence des monocytes dans le sang.

Dans un deuxième stade, polynucléaires et monocytes baissent, ce qui correspondrait peut-être à une phase d'épuisement caractérisé par l'aréactivité cellulaire. Dans un troisième stade, le produit semble agir électivement sur les organes lymphopoiétiques. Il est probable que ce phénomène soit sous la dépendance de l'iode qui, on le sait, se fixe électivement sur les tissus lymphatiques. Cette action tardive serait explicable par l'accumulation d'iode dans le tissu de la lymphopoïèse. Mlle LACHERET a montré, en effet, que des injections d'iode chez le lapin provoquaient une lymphocytose tardive, deux ou trois jour après.

Si l'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol agit par son iode sur les organes lymphopoiétiques, il faut nous

demander maintenant quel est le groupement qui exerce son influence sur la moelle osseuse et sur le système réticulo-endothélial.

Or, nous l'avons vérifié, l'hexaméthylène tétramine n'exerce aucun rôle sur la leucopoïèse. Il faut donc admettre que c'est son produit de dissociation, la formaldéhyde, qui est capable de jouer ce rôle. Mais, l'hexaméthylène tétramine ne se dissocie pas dans les milieux alcalins, tels que le sang; au contraire, la dissociation de l'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol y est très rapide, comme l'ont montré VÉRAIN et DETRIE; il est donc très vraisemblable d'admettre que l'aldéhyde formique libérée est responsable des variations leucocytaires. Nous le pensons d'autant plus que l'aldéhyde formique en tant que réducteur énergique, est fortement fixé par tous les colloïdes cellulaires; sans en être une démonstration absolue, ce serait, nous semble-t-il, une explication plausible de l'action du produit sur les cellules de défense de l'organisme.

Etude du pouvoir anti-infectieux.

I. — ACTION SUR L'INFECTION A PNEUMOCOQUES, RÉALISÉE CHEZ LE LAPIN APRÈS INJECTION INTRA-PÉRITONÉALE DE CULTURES DE 24 HEURES DE PNEUMOCOQUES.

PREMIER ESSAI :

Protocole : On injecte par voie intra-péritonéale, à deux lapins de même poids (2.800), 1 c.c. d'une émulsion dans 20 c.c. de sérum physiologique d'une goutte de culture de 24 heures de pneumocoque. On pratique sur l'un des lapins une injection intraveineuse d'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol à la dose de 0,25 par kgr. On continue les jours suivants les injections thérapeutiques, à raison de deux par jour, à la dose de 0,25 chacune.

Résultats : Le lapin traité n'a présenté à aucun moment aucun signe clinique d'infection.

Le lapin témoin n'a pas mangé les deux premiers jours. Ses urines ont été troubles trois jours. Il semblait guéri le 3^e jour.

Conclusion : Cette dose de culture était trop faible pour apprécier l'effet du produit.

Toutefois, le lapin traité n'a présenté aucun signe clinique d'infection, alors que le témoin a présenté de l'anorexie pendant 48 heures.

DEUXIÈME ESSAI :

Protocole : On injecte à deux lapins, de même poids, la même dose d'une culture de 24 heures de pneumocoque, soit 1 c.c. de l'émulsion de 10 gouttes de culture dans 20 c.c. de sérum physiologique, injectée dans le péritoine.

Aussitôt après, on pratique sur l'un des lapins, une injection intraveineuse du produit à la dose de 0,50 par kgr. On continue les jours suivants les injections, à raison de deux par jour, à la dose de 0,25 chacune.

Résultats : 1°) *Le lendemain :* les deux lapins ne mangent pas.

2°) *Le deuxième jour :* les deux lapins ne mangent pas; le lapin traité a des urines très troubles.

3°) *Le troisième jour :* les deux lapins continuent à ne pas manger. Le témoin est manifestement malade.

La respiration est irrégulière et très rapide.

Un écoulement purulent apparaît d'abord au niveau de l'œil gauche, puis au niveau de la narine gauche. Une érosion s'installe sous la narine et devient bientôt croûteuse. La toux se produit par quintes.

Le lapin traité ne présente aucun de ces signes.

4°) *Le quatrième jour :* le lapin traité mange.

Le cinquième jour, le témoin est toujours dans un état grave.

5°) *Le cinquième jour* : le lapin traité semble guéri.

Le témoin a maigri de 80 grs. Des abcès apparaissent sur le dos. Il devient cachectique et meurt quelques jours plus tard.

Conclusions : 1°) Le lapin traité a été malade pendant trois jours, mais a résisté à l'infection.

2°) Le lapin témoin est mort au bout de 8 jours de septicopyohémie.

TROISIÈME ESSAI :

Injection à deux lapins, par voie intra-péritonéale, de 1 c.c. d'une culture de 24 heures de pneumocoque.

Un des lapins est traité par des injections biquotidiennes intra-péritonéales d'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol, à la dose de 0,50 par kgr. d'animal.

Le lapin témoin meurt le lendemain.

Le lapin traité vit encore le surlendemain, mais est manifestement malade.

Une numération globulaire donne chez lui 3.200 globules blanc et la formule blanche est la suivante :

Polynucléaires neutro.....	10 0/0
baso	2 0/0
lympho.	{ 85 0/0
mononucl.	
monocytes	3 0/0

Les polynucléaires sont très altérés, les noyaux sont pycnotiques.

On pratique une injection intra-péritonéale à la dose de 0,50 d'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol. L'animal meurt dix minutes après en présentant des phénomènes de choc.

Conclusions : 1°) Le traitement par l'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol a retardé la mort de 24 heures.

2°) Il n'a pu lutter jusqu'au bout contre une septicémie foudroyante.

3°) Il est utile de noter la baisse du nombre des globules blancs et la chute brutale des polynucléaires précédant de peu la mort de l'animal.

4°) Il est intéressant de noter la mort de l'animal dix minutes après la dernière injection d'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol. Il semble bien qu'une dose d'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol normalement bien supportée ait produit un choc dont l'organisme n'a pu supporter les frais.

Nous avons vérifié ce fait dans l'expérience suivante :

QUATRIÈME ESSAI :

Deux lapins reçoivent chacun 1 c.c. 5 de culture de 24 heures de pneumocoques par voie intra-péritonéale.

— L'un reçoit par voie intraveineuse une dose de 0 gr. 65 par kgr. d'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol : rapelons que la dose toxique est aux environs de 1 gr. par kgr.

— L'autre est témoin.

Au bout de 24 heures, on réinjecte au lapin déjà traité une

dose de 0,60 par kgr. d'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol par voie intraveineuse. Il meurt en 10 minutes, en présentant des phénomènes de choc.

— Le lapin témoin, non traité, meurt trois jours plus tard.

Cette expérience nous paraît instructive, car elle montre que le produit injecté à de fortes doses par voie intraveineuse peut produire des chocs, qui normalement bien supportés (la dose toxique est en effet de 1 gr. par kgr.) peuvent devenir redoutables lorsque l'organisme est infecté.

En résumé, le pouvoir anti-infectieux de l'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol est très marqué. Il préserve, en effet, le lapin contre l'infection à pneumocoques, à la dose de 0,50 par kgr. répartie en deux fois au cours de la journée et par voie intraveineuse.

Il y a lieu d'insister sur la nécessité d'employer des doses réfractées et sur le danger que peuvent présenter les doses massives, ainsi que nous l'avons montré précédemment.

Etude humorale.

Nous avons tenté de déterminer l'apparition d'anticorps dans le sérum d'un animal infecté et traité par l'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol.

Protocole : On injecte à deux lapins, de même poids, par voie intra-péritonéale, 1 c.c. d'une émulsion de pneumocoques obtenue en mélangeant 20 gouttes de culture de 24 heures à 10 c.c. de sérum physiologique.

— Un des deux lapins reçoit dès l'inoculation une injection intraveineuse d'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol à la dose de 0,50 par kgr. Il reçoit les jours suivants deux fois 0,25 par 24 heures.

— L'autre lapin sert de témoin.

Au bout de 24 heures, les deux lapins sont manifestement malades. Ils n'ont pas mangé, leur respiration est saccadée et très rapide. Leurs urines sont troubles.

1°) On pratique à tout hasard la recherche de l'agglutination directe du pneumocoque par le sérum des lapins. Cette recherche est négative.

2°) Une recherche d'agglutination en culture.

A 5 c.c. de sérum, on ajoute 1 c.c. de culture liquide de 24 heures provenant de la même souche que celle utilisée pour l'inoculation. Et on porte à l'étuve à 37° pendant 24 heures.

La recherche est négative. Les microbes sont parfaitement reconnaissables dans les deux cas. Il n'y a pas d'agglutination.

Le deuxième jour, les deux lapins semblent très malades; ils n'ont toujours rien mangé. Toutefois, les urines du lapin témoin sont très colorées et plus troubles que celles du lapin traité.

Nous répétons les recherches d'agglutination directe et en culture qui se montrent toutes deux négatives.

Le troisième jour : le lapin traité mange à nouveau; le témoin par contre semble malade. Sa respiration est très rapide, très irrégulière, ses urines sont très rares.

Nous pratiquons une recherche d'agglutination directe; celle-ci est négative,

— et une recherche d'agglutination en culture.

Nous recueillons chez les deux lapins, 3 c.c. de sérum auxquels nous ajoutons 1 c.c. de culture de pneumocoques.

Après un séjour à l'étuve de 24 heures, nous constatons au microscope une agglutination des pneumocoques dans le sérum du lapin traité. *Ce phénomène est des plus nets. Les microbes sont non seulement en petits paquets, mais ils sont en petit nombre et en voie de destruction.*

Par contre, dans le sérum du lapin témoin, les pneumocoques sont facilement reconnaissables et ne sont pas agglutinés.

Nous pensons qu'il s'agit là d'une agglutinine spécifique et non pas d'une action directe du produit sur les microbes. Pour le démontrer, nous avons centrifugé le tube dans lequel l'agglutination en culture s'était opérée au sein du sérum du lapin traité. Nous avons recueilli le liquide clair, et nous l'avons réensemencé d'une même quantité de culture de pneumocoques. Nous avons reporté à l'étuve pendant 24 heures. Il ne s'est produit aucune agglutination. Nous pouvons vraisemblablement en déduire que l'agglutinine spécifique avait été fixée par l'antigène, au cours de l'agglutination.

Nous avons reconnu, une deuxième fois, au cours d'un essai ultérieur, cette propriété agglutinante d'un sérum d'animal infecté par le pneumocoque et traité par l'iodhydrate d'hexaméthylène tétramine éthanol. Cette agglutination en culture se produisit cinq jours après le début de l'infection, alors que le sérum de l'animal témoin ne présentait à aucun moment cette propriété.

Le temps nous a manqué pour poursuivre cette étude que nous n'abandonnons pas; nous aurions voulu l'étendre à d'autres germes, moins difficilement agglutinables, que le pneumocoque. Mais dès maintenant nous pensons qu'on peut établir un lien entre l'irritation du système réticulo-endothélial, signée par la prolifération des monocytes et l'apparition d'une agglutinine dans le sérum; ces faits sembleraient bien confirmer, en effet, les travaux de MIDY.

CONCLUSIONS

1°) L'Iodhydrate d'Hexaméthylène tétramine éthanol résultant de l'action de l'Iodhydrine du glycol sur l'urotropine libère de l'aldéhyde formique par hydrolyse, quel que soit le pH du milieu.

2°) Le produit manifeste *in vitro*, en milieu aqueux et en milieu urinaire, un pouvoir bactéricide très marqué dans une zone de pH étendue de 1 à 9, ainsi que le faisait déjà prévoir l'étude chimique de sa dissociation. S'éliminant en partie par les urines, il peut donc exercer dans celles-ci une action antiseptique.

3°) Son pouvoir bactéricide ne semble pas se manifester dans le sang circulant.

4°) Son pouvoir anti-infectieux qui s'est affirmé très nettement au cours d'essais comparatifs effectués sur des animaux traités et témoins, pourrait être expliqué en partie par l'action qu'il présente sur les cellules des tissus leucopoïétiques et sur les cellules composant le système réticulo-endothélial.

L'action sur la leucopoièse est démontrée par l'apparition d'une hyperleucocytose avec polynucléose suivie dès la troisième injection d'une lymphocytose. L'irritation du système réticulo-endothélial se manifeste par une mobilisation de monocytes dont le taux atteint 18 0/0.

5°) L'injection d'une forte dose (0,60 par kg.) par voie intraveineuse provoque un choc caractérisé au point de vue hématologique par une leucopénie immédiate avec baisse de polynucléaires. Ce fait incite donc à employer en thérapeutique des doses faibles mais répétées de produit, afin d'éviter de graves complications.

6°) Le pouvoir anti-infectieux du produit pourrait être expliqué en outre par l'apparition précoce d'une agglutinine, comme nous avons pu le vérifier dans le cas de deux

pneumococcémies sur le lapin. Le parallélisme entre l'élévation du taux des monocytes d'une part et l'apparition d'une agglutinine d'autre part, semblerait donc pouvoir confirmer la théorie de MIDY émise au sujet de l'origine des anticorps.

7°) L'étude de l'Iodhydrate d'Hexaméthylène tétramine éthanol vient donc préciser une fois de plus qu'un agent chimiothérapique efficace peut ne pas intervenir dans un organisme infecté en fonction de son pouvoir bactéricide direct, mais grâce à son action organotrope, notamment sur le système réticulo-endothélial.

Vu :

Le Doyen :

TIFFENEAU.

Le Président de Thèse :

TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

ROUSSY.

Index Bibliographique

- ACHARD. — La crise dans les maladies cycliques. 1 vol. Masson, 1932.
- BARBEILLON. — La Blennorragie. 1 vol. Maloine, 1937.
- BESREDKA. — Le choc anaphylactique et le principe de désensibilisation. 1 vol. Masson, 1930.
- BOVET et DEMANCHE. — Recherches sur les antiseptiques urinaires; le pouvoir antiseptique de l'urine après administration de l'urotropine et ses dérivés (*Annales de l'Institut Pasteur*, t. LI, n° 2, 1933).
- BRUNELLI. — Sistema reticulo-istiocitico e chemioterapia (*Sperimentale* 84, 1930, 25-56).
- CAUBERT. — Traitement des septicémies par les injections intra-veineuses d'urotropine (*Thèse de Bordeaux*, 1920-1921, n° 102).
- DEL BAERE. — Die Ausscheidung des Neosalvarsans durch das R.E.S. und die dabei auftretende blockierende Wirkung (*Wien Klin. Woch.*, 1925, II, 1130).
- DU BOIS. — Physiologie et Physiopathologie du système réticulo-endothélial. 1 vol. Maloine, 1934.
- DUCLAUX. — Les Colloïdes. 1 vol. Gauthier-Villars, 1929.
- EHRLICH. — La chimiothérapie expérimentale des Spirilloses. 1 vol. Maloine, 1911.
- FELDT. — Beiträge zur Frage R.E. und Chemiotherapie (*Z. Bl. Bakter. I. orig.* 110, 228-232, 238-241, 1929).
- FIESSINGER. — Physiopathologie des traversées cliniques et bactériennes dans l'organisme. 1 vol. Masson, 1934.
- FRAENCKEL. — Die Arzneimittel-synthese, p. 652.
- FRASER. — Contribution à l'étude du S.R.E. (*Thèse de Bogota*, Colombie, 1925).
- GATE. — La séro-réaction de flocculation par le Formol (*Presse Médicale*, n° 104, 29 décembre 1926, p. 1646).
- GAUTRELET. — Eléments de Technique Physiologique. 1 vol. Masson, 1932.
- HAMEL, LALANNE et MICHEL. — Les encéphalites psychiques et leur traitement (*Revue Médicale de l'Est*, 15 août 1934).
- HAMEL. — Traitements d'états toxi-infectieux accompagnés de délire général avec excitation cérébrale, par l'iodhydrate d'hexaméthylène éthanol (*Le Progrès Médical*, n° 35, 31 août 1935).
- HARVIER. — Le choc en thérapeutique. 1 vol. Baillière, 1934.
- HUGOUNENCQ. — Principes de Pharmacodynamie. 1 vol. Masson, 1928.
- JACOB et HEIDELBERGER. — *J. Biol. Chem.*, 21, 465 (1915).
- KOHN-ABREST. — Précis de Toxicologie. 1 vol. Doin, 1934.
- KOPACZEWSKI. — Traité de Bio-Colloïdologie. 1 vol. Gauthier-Villars, 1930.
- KRITCHWESKI. — Das R.E.S. und Chemiotherapie (*Wien Klin. Woch.*, 1927, II, 1504-1506).
- LACHERET. — Contribution à l'étude pharmacodynamique de l'Iode (*Thèse de Paris*, 1920-1921, n° 452).
- LAMBIN. — Mesure de l'activité antimicrobienne des substances chimiques (*Thèse de Paris*, 1933).
- LAMELING. — Traité de Bio-Chimie. 1 vol. Masson, 1921.
- LANNOY. — Leçons sur la toxicité. 1 vol. Baillière, 1935.
- LEBEAU. — Traité de Pharmacie clinique. 3 vol., Masson, 2^e édit., p. 281.
- LE FÈVRE DE ARRIC et MILLET. — L'influence péxique de l'urotropine sur l'intoxication tétanique par voie sanguine (*C.-R. Soc. de Biol.*, t. 95, 1926, p. 1433). — Localisation de virus herpétique sur le névraxe par voie sanguine sous l'influence d'agents modificateurs de la barrière hémato-encéphalique (*C.-R. Soc. de Biol.*, t. 94,

- 1926, p. 782). — A propos de la perméabilité vasculo-méningée aux anticorps sous l'influence de l'urotropine (*C.-R. Soc. de Biol.*, t. 96, 1927, p. 727). — L'influence pexique de l'urotropine dans l'immunisation passive du névraxe contre la toxine tétanique (*C.-R. Soc. de Biol.*, t. 96, 1927, p. 730).
- LEVADITI et VAISMANN. — Action curative du Chlorhydrate de Sulfamide Diamino 2 4 azobenzène et de quelques dérivés similaires, dans la Streptococcie expérimentale (*Soc. de Biol.*, t. 119, 1935, p. 946).
- LUMIÈRE (A.). — Les Horizons de la Médecine. 1 vol. (*Sciences d'aujourd'hui*, t. III). — Renaissance de la Médecine humorale. 1 vol. Lyon, Sézanne, 1937.
- LOUROS-SCHeyer. — Die Bedeutung des R.E.S. für die Streptokokken-sepsis. Julius Springer, Berlin und Wien, 1925.
- LORTAT-JACOB. — L'iode et les moyens de défense de l'organisme (*Thèse de Paris*, 1903, n° 335).
- MARTINET. — Thérapeutique clinique. 1 vol. Masson, 1926.
- METCHNIKOFF. — L'Immunité dans les maladies infectieuses. 1 vol. Masson, 1901.
- MIDY (R.). — Le Conjonctif histiocytaire. 1 vol. Masson, 1935.
- MILLOT. — Contribution à l'étude des Encéphalites psychosiques (*Thèse de Nancy*, 1937).
- NICOLE. — Naissance, vie et mort des maladies infectieuses. 1 vol. Alcan, 1930. — L'expérimentation en Biologie. 1 vol. Alcan, 1932.
- NOLF. — Notions de Physiopathologie humaine. 1 vol. Liège, H. Vailant-Couturier, 1928.
- NYFELDT. — Etiologie de la mononucléose infectieuse (*C.-R. Soc. de Biol.*, t. 101, 1929, p. 590).
- PASTEUR-VALLERY-RADOT et HUGO. — Anaphylaxie expérimentale et humaine. 1 vol. Masson, Paris, 1937.
- PEYRE. — Hématologie pratique. 1 vol. Le François, 1938.
- POUCHET-SOUFFLAND. — Contribution à l'étude de l'hexaméthylène tétramine iodée (Iogol) (*Journ. des Praticiens*, n° 6, 11 fév. 1939-).
- RICHAUD et HAZARD. — Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie. 1 vol. Masson, 1935.
- RICHE. — Anaphylaxie. 1 vol. Alcan, 1930.
- SAVULESCO. — Rôle désensibilisateur de l'Iode (*Revue de Sensibilisation et d'Immunobiologie clinique*, n° 2, 1936).
- SAXL DONATH. — Über die Beziehungen des R.E.S. zur Antikörperbildung und zu den Heilungsvorgängen bei Sepsis (*Seuchenebekämpfung*, 1927, 159-165 et 230-235).
- TOUSSAINT, DETRIE et VÉRAIN. — Influence du pH sur les dissociations de l'Hexaméthylène tétramine et de l'Iogol (*C.-R. Soc. de Biol.*, t. 117, 1934, p. 191-).
- TOUSSAINT, GOETZ et VÉRAIN. — Comparaison du pouvoir antiseptique de l'Hexaméthylène tétramine et de l'Iogol (*Société de Biologie de Nancy*, Séance du 9 juillet 1934).
- TZANCK. — Immunité. Intolérance. Biophylaxie. 1 vol. Masson, 1932.
- UHRING. — Contribution à l'étude des infections septicémiques (*Thèse de Strasbourg*, 1927-1928).
- YOUNG. — The use of mercurochrome in the treatment of septicemia. Baltimore, in-8°, 1925.
- ZUNZ. — Eléments de Pharmacodynamie Spéciale. 2 vol. Masson, 1932. — Eléments de Pharmacodynamie Générale. 1 vol. Masson, 1930.

